



Ministero delle Attività Produttive
Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività
Ufficio Italiano Brevetti e Marchi
Ufficio G2

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: **Invenzione Industriale**

N. **MI2004 A 000233**



*Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

26 MAR. 2004

Roma, li

IL FUNZIONARIO

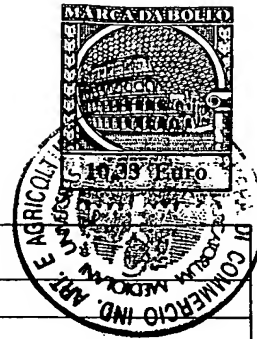
D.ssa Maria Luisa FOCA*

Maria Luisa Foca

AL MINISTERO DELLE ATTIVITA' PRODUTTIVE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI (U.I.B.M.)

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE N

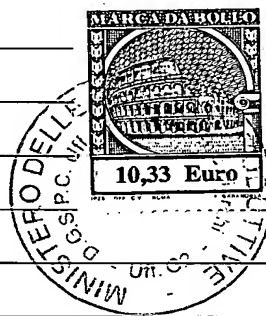
MI 2004 A 0 0 0 2 3 3

**A. RICHIEDENTE/I**

COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1	ACS DOBFAR S.P.A.		
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2	PG	COD. FISCALE PARTITA IVA	A3 05847860151
INDIRIZZO COMPLETO	A4	VIALE ADDETTA, 6/8/10 - 20067 TRIBIANO (MI)		
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1			
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2	PG	COD. FISCALE PARTITA IVA	A3
INDIRIZZO COMPLETO	A4			
B. RECAPITO OBBLIGATORIO IN MANCANZA DI MANDATARIO	B0	R	(D = DOMICILIO ELETTIVO, R = RAPPRESENTANTE)	
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	B1			
INDIRIZZO	B2			
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	B3			
C. TITOLO	C1	PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI CEFALOSPORINE CON INTERMEDIO SALIFICATO		

D. INVENTORE/I DESIGNATO/I (DA INDICARE ANCHE SE L'INVENTORE COINCIDE CON IL RICHIEDENTE)

COGNOME E NOME	D1	MONGUZZI, RICCARDO		
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA		
COGNOME E NOME	D1	MANCA, ANTONIO		
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA		
COGNOME E NOME	D1	MARSILI, LEONARDO		
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA		
COGNOME E NOME	D1	ZENONI, MAURIZIO		
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA		

**E. CLASSE PROPOSTA**

SEZIONE	CLASSE	SOTTOCLASSE	GRUPPO	SOTTOGRUPPO
E1	E2	E3	E4	E5

F. PRIORITA'

DERIVANTE DA PRECEDENTE DEPOSITO ESEGUITO ALL'ESTERO

STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2	
NUMERO DI DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4	
STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2	
NUMERO DI DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4	

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI

FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	G1	106 LUIGI FRIGNOLI (UNO DEI MANDATARI)		
-----------------------------	----	---	--	--

Luigi Frignoli

I. MANDATARIO DEL RICHIEDENTE PRESSO L'UIBM

LA/E SOTTOINDICATA/E PERSONA/E HA/HANNO ASSUNTO IL MANDATO A RAPPRESENTARE IL TITOLARE DELLA PRESENTE DOMANDA INNANZI ALL'UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI CON L'INCARICO DI EFFETTUARE TUTTI GLI ATTI AD ESSA CONNESSI CONSAPEVOLE/I DELLE SANZIONI PREVISTE DALL'ART.76 DEL 28.12.2000 N.455

NUMERO ISCRIZIONE ALBO COGNOME E NOME;	I1	236 GIAMBROCONO ALFONSO; 19 BELLENGHI MARIO; 106 FRIGNOLI LUIGI; 232 LUKSCH GIORGIO; 8 SGARBI RENATO; 234 GIAMBROCONO FABIO; 476 RIPAMONTI ENRICO; 449 EPOSTI GIORGIO; 554 KRATTER CARLO; 555 MANCINI VINCENZO; 917 PESCE MICHELE
DENOMINAZIONE STUDIO	I2	ING. A. GIAMBROCONO & C. S.R.L.
INDIRIZZO	I3	VIA ROSOLINO PILO, 19/B
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	I4	20129 MILANO
L. ANNOTAZIONI SPECIALI	L1	

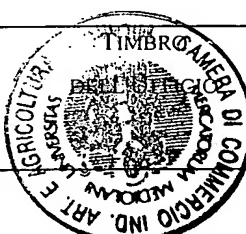
M. DOCUMENTAZIONE ALLEGATA O CON RISERVA DI PRESENTAZIONE

TIPO DOCUMENTO	N. ES. ALL.	N. ES. RIS.	N. PAG. PER ESEMPLARE
PROSPETTO A, DESCRIZ., RIVENDICAZ.	01		27
DISEGNI (OBBLIGATORI SE CITATI IN DESCRIZIONE)	//		//
SIGNAZIONE D'INVENTORE			
DOCUMENTI DI PRIORITÀ CON TRADUZIONE IN ITALIANO			
AUTORIZZAZIONE O ATTO DI CESSIONE			
	(SI/NO)		
LETTERA D'INCARICO	SI		
PROCURA GENERALE			
RIFERIMENTO A PROCURA GENERALE			

IMPORTO VERSATO ESPRESSO IN LETTERE

ATTESTATI DI VERSAMENTO	EURO	DUECENTONOVANTUNO/80=	
Foglio AGGIUNTIVO PER I SEGUENTI PARAGRAFI (BARRARE I PRESCELTI) DEL PRESENTE ATTO SI CHIEDE COPIA AUTENTICA? (SI/NO)	A	D	F
SI CONCEDE ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO? (SI/NO)	SI		
DATA DI COMPILAZIONE	NO		
	12 FEBBRAIO 2004		
FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	106 - LUIGI FRIGNOLI (UNO DEI MANDATARI)		

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA	MI 2004 A 0 0 0 2 3 3	
C.C.I.A.A. DI	MILANO	COD. 15
IN DATA	12 FEB. 2004	IL/I RICHIEDENTE/I SOPRAINDICATO/I HA/HANNO PRESENTATO A ME SOTTOSCRITTO
LA PRESENTE DOMANDA CORREDATA DI N.	00	FOGLI AGGIUNTIVI PER LA CONCESSIONE DEL BREVETTO SOPRARIPORTATO.
N. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE		
IL DEPOSITANTE		L'UFFICIALE ROGANTE CORTONESI MAURIZIO

PROSPETTO MODULO A
DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE

NUMERO DI DOMANDA:

MI 2004 A 0 0 0 2 3 3

DATA DI DEPOSITO:

12 FEB. 2004**A. RICHIEDENTE/I** COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE, RESIDENZA O STATO

ACS DOBFAR S.p.A. – Viale Addetta, 6/8/10 – TRIBIANO (MI)

C. TITOLO**PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI CEFALOSPORINE
CON INTERMEDIO SALIFICATO****E. CLASSE PROPOSTA**

SEZIONE

CLASSE

SOTTOCLASSE

GRUPPO

SOTTOGRUPPO

RIASSUNTO

Procedimento per la preparazione di cefalosporine secondo il quale un 7-ACA viene sililato, acilato, desililato e poi salificato per dare un intermedio che viene infine ciclizzato con tiourea.

**P. DISEGNO PRINCIPALE**FIRMA DEL/DEI
RICHIEDENTE/I106. LUIGI FRIGNOLI
(UNO DEI MANDATARI)



Descrizione di una domanda di brevetto italiano a
nome

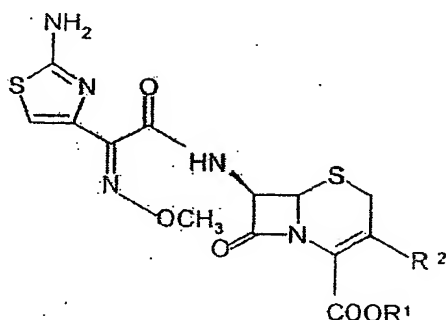
ACS DOBFAR S.p.A. con sede in 20067 TRIBIANO (MI)

A27324/
LF/sgh

5 DESCRIZIONE.

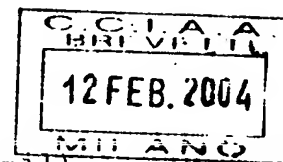
Sono note numerose cefalosporine di formula

(I)



MI 2004 A0 00 2 3 3

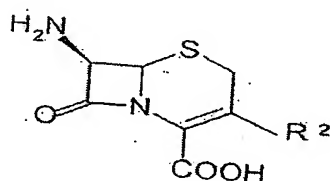
(I)



caratterizzate dalla catena 2-(2-aminotiazol-4-il)-

2-me-tossiiminoacetica sulla posizione 7 del 7-ACA

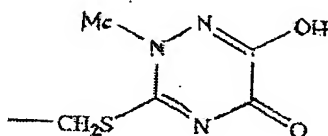
15 e suoi derivati di formula (II)



(II)

20

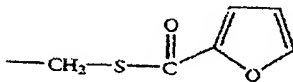
in cui R^2 può avere diversi significati tra cui
 $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ per il 7-ACA, nucleo del cefotaxime, o



25



per il 7-ACT, nucleo del ceftriaxone e



5 per il Furaca, nucleo del ceftiofur.

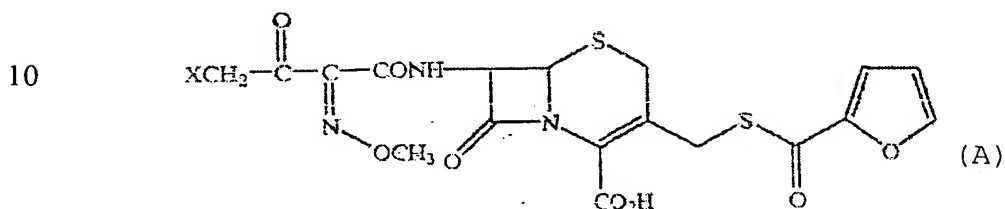
Ciascuna di queste cefalosporine, anche quelle
aventi un differente significato di R^1 e di R^2 , è
stata inventata e sintetizzata con un proprio
metodo di sintesi, in modo tale che inizialmente
10 non esisteva una metodica comune idonea alla
produzione di tutte le cefalosporine aventi la
catena
2-(2-aminotiazol-4-il)-2-
metossiiminoacetica.

Recentemente, nel 1996 è stato concesso il
15 brevetto US 5.583.216 (la cui data di deposito
risale a moltissimi anni prima) che copre
genericamente qualsiasi procedimento utile ad
introdurre la catena sopracitata su 7-ACA e suoi
derivati. In tal modo, qualsiasi cefalosporina
20 compresa nel gruppo sopracitato ricade nell'ambito
di protezione del brevetto US 5.583.216,
limitatamente ai metodi usati sinora per la sua
produzione, anche se tale cefalosporina è stata
inventata molti anni prima della concessione del
25 brevetto US 5.583.216: in verità, però, tale



brevetto non descrive alcun procedimento che sia industrialmente applicabile per la produzione di cefalosporine.

Per evitare il brevetto US 5.583.216,
5 recentemente sono state svolte numerose ricerche che hanno portato, tra l'altro alla concessione del brevetto US 6.458.949 che rivendica un intermedio di formula (A)



in cui X è Cl o Br, utile per la preparazione del
15 cef-tiofur mediante ciclizzazione con tiourea.

Tale intermedio, sempre sotto forma acida, viene precipitato da una soluzione in cloruro di metilene a 2-5°C, filtrato, lavato con acqua fredda (5°C) e poi con cloruro di metilene. In verità,
20 considerando che il precipitato proviene da una soluzione in cloruro di metilene, secondo la tecnica usuale sarebbe stato logico aspettarsi che il primo lavaggio venisse effettuato con lo stesso solvente e che solo in un secondo momento venisse
25 effettuato il lavaggio con acqua. L'inversione

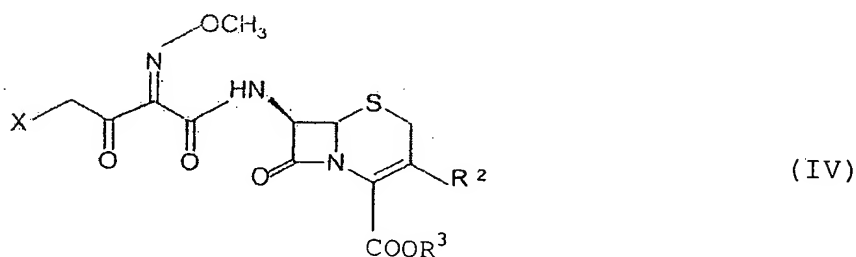


dell'ordine dei lavaggi e l'impiego di acqua fredda
non è quindi occasionale, ma fa capire che
l'intermedio non è dotato di grande stabilità e che
è necessario il rapido allontanamento di impurezze
5 acide idrosolubili che impregnano il solido appena
filtrato. In aggiunta, l'intermedio rivendicato nel
brevetto US 5.583.216, sempre sotto forma acida
viene essiccato prima della successiva reazione di
ciclizzazione con tiourea in quanto tale reazione
10 viene eseguita in acqua-tetraidrofurano ed è
opportuno eliminare residui di cloruro di metilene.
La massima resa ottenuta, inoltre, è solo del 75%.



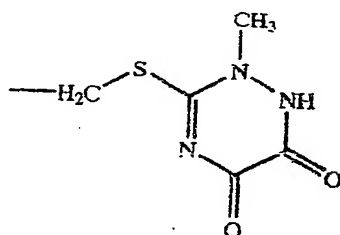
Il brevetto US 6.552.186 rivendica un composto
di formula (IV)

15



20

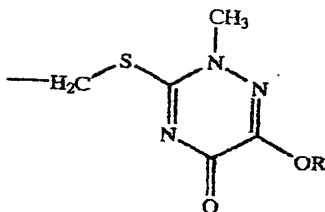
in cui X è alogeno, R³ è trialkilsilile ed R² è



25



oppure



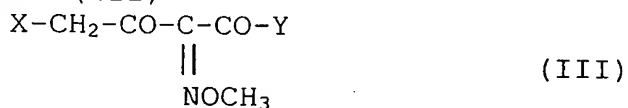
Tale composto viene fatto reagire con tiourea
5 sililata fornendo un composto di formula (I) in cui
R¹ ed R² hanno i significati sopraindicati e che per
successiva idrolisi fornisce il composto avente la
stessa formula (I) ma in cui R¹ è H ed R² è come
sopraindicato: tale composto è il ceftriaxone.

10 Il brevetto US 6.552.186, rivendica quindi un
composto di formula (IV) in cui R³ è
trialchilsilile. Il corrispondente derivato in cui
R³ è però H, era stato già descritto nel brevetto
US 4.458.072 ed ottenuto come prodotto amorfo
15 (colonna 16, riga 49) senza indicazione di resa,
con un procedimento laborioso che prevede l'impiego
di un agente precipitante come l'etere di petrolio:
certamente tale metodo non si presta ad un impiego
industriale. D'altra parte, il brevetto US
20 6.552.186 nulla dice sulle rese, in quanto il
procedimento rivendicato comprende l'ottenimento
diretto del prodotto di formula (IV) sililato e la
successiva reazione con tiourea sililata a dare
ceftriaxone sililato: il passaggio finale per
25 l'ottenimento del ceftriaxone sale disodico avviene

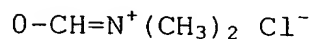


secondo tecnica nota e tuttavia non vengono fornite
rese complessive di tutto il procedimento.

Il recente brevetto US 6.458.949 rivendica un
procedimento secondo il quale il Furaca viene
5 sililato e successivamente fatto reagire con un
composto di formula (III)



10 in cui X è Cl o Br ed Y è Cl, o



isolando un composto di formula (A) sopraindicato,
in cui X è Cl o Br ed il carbossile è libero, non
salificato e non esterificato.

15 Tale intermedio, fatto reagire con tiourea in
un solvente parzialmente acquoso, produce
ceftiofur.

I composti di formula (III) sono noti da
tempo: per esempio, il brevetto GB 2.012.276
20 descrive nell'esempio 5 la preparazione di un
composto di formula (III) in cui il gruppo
metossiimino è sostituito dal gruppo etossiimino, X
è Br e Y è Cl, mediante reazione del corrispondente
acido avente la stessa formula (III) ma in cui X è
25 Br e Y è COOH, con PCl_5 in soluzione di
diclorometano. Successivamente, secondo l'esempio

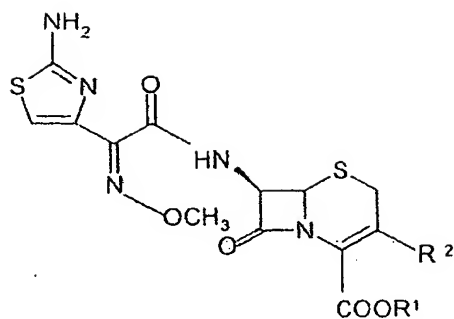


13 del brevetto, l'acido 7-(4-cloro-3-osso-2-
metossiiminobutirril-amino)cefalosporanico è fatto
reagire con tiourea a dare un sale di sodio
dell'acido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-
5 metossiiminoaceta-mido]cefalosporanico che è il
cefotaxime.

Anche I brevetti EP 30294 (pag. 4, righe 36-37
e 40-45), US 6.384.215 (colonna 3, righe 19-20) e
US 6.458.949 (colonna 4, riga 1; colonna 5, riga 2
10 e righe 47-48) descrivono la preparazione di
composti di formula analoga alla formula (III).

E' quindi evidente che i composti di formula
(III) in forma attivata, capace di reagire con un
composto di formula (II) sililato sul carbossile,
15 possono essere preparati ad esempio come cloruri
mediante reazione con PCl_5 o altri agenti
cloruranti, come POCl_3 e DMF, in diclorometano.

La presente invenzione ha lo scopo di fornire
un pro-cedimento di alta efficienza dal punto di
20 vista della resa e della purezza dei prodotti
finali, per produrre ceftiofur, cefotaxime,
ceftriaxone, e in generale cefalosporine
caratterizzate dalla stessa formula generale (I)

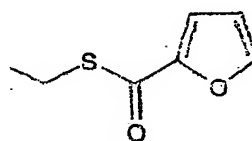
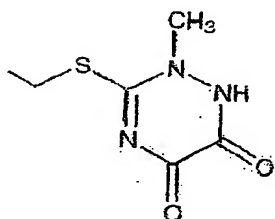


(I)

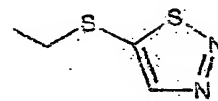
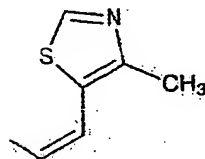
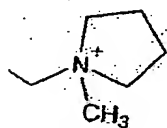
in cui R¹ è H o Na ed R² è scelto dal gruppo
costituito da H, CH₃, CH₂OCH₃, CH₂OCOCH₃, CH=CH₂,



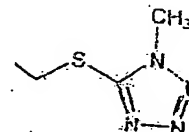
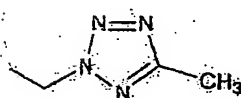
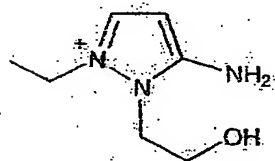
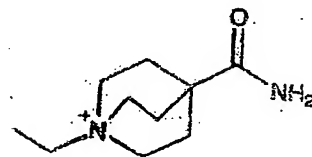
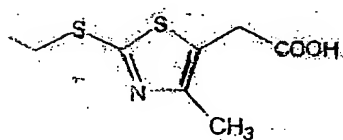
5



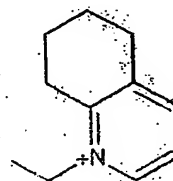
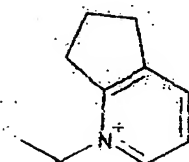
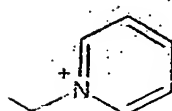
10



15

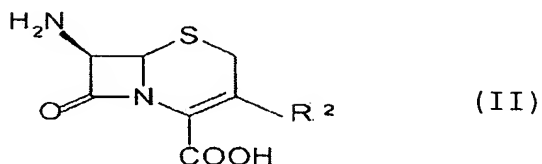


20

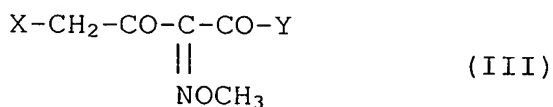




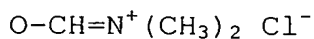
Secondo tale procedimento, un composto di formula (II)



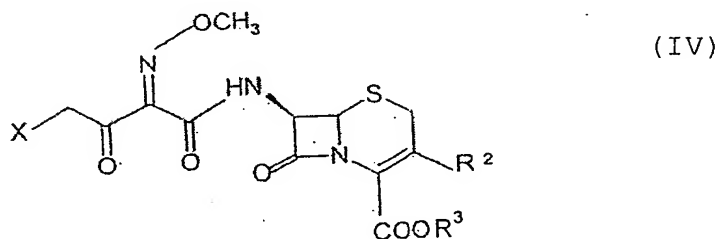
in cui R^2 ha i significati sopraindicati viene sililato al carbossile per dare il corrispondente trialchilsilil-estere che viene fatto reagire con un composto di formula (III)



in cui X è Cl o Br ed Y è Cl, o



per dare una cefalosporina di formula (IV)



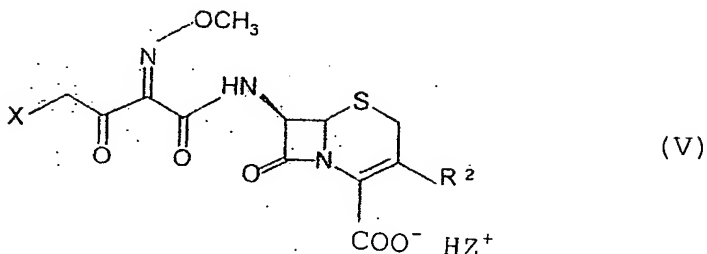
in cui X ed R^2 hanno i significati sopraindicati, e R^3 è trialchilsilile, che viene idrolizzata a pH 7÷7,5 e quindi trattata in soluzione parzialmente acquosa con benzatina o un suo sale, ottenendo così

25



la cristallizzazione di una nuova cefalosporina di formula (V)

5

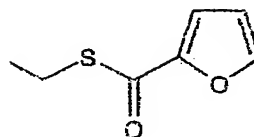
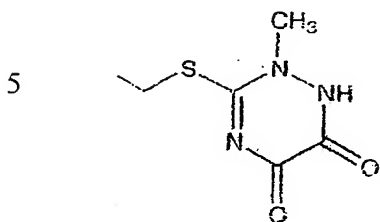


ove Z è benzatina, in cui il carbossile è salificato dalla benzatina, tale sale venendo
10 filtrato, lavato con acqua e fatto reagire in solvente parzialmente acquoso con tiourea, che porta alla formazione della catena 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metossiiminoacetica e contemporaneamente alla precipitazione della
15 benzatina cloridrato, che viene filtrata e rimossa lasciando una soluzione molto pura di composto di formula generale (I) in cui R² ha i significati sopraindicati ed R¹ è H, da tale soluzione venendo cristallizzato il composto di formula (I) sotto
20 forma di sale sodico, di sale di un acido inorganico farmaceuticamente accettabile o di sale interno.

In particolare, si è sorprendentemente trovato che è possibile isolare quantitativamente in



soluzione acquosa una cefalosporina di formula (V),
in cui R^2 ha i significati di CH_2OCOCH_3 , oppure



senza alcuna interazione con l'atomo di alogeno X
10 pre-sente nei composti di formula (V).

Con tale precipitazione in soluzione acquosa
vengono eliminate automaticamente tutte le
impurezze acide prove-nienti dalla preparazione dei
composti di formula (V) sopraindicati, e con un
15 semplice lavaggio acquoso si ot-tiene un prodotto
di alta purezza, umido e quindi già pronto per la
successiva reazione con tiourea in ambiente
parzialmente acquoso. Un ulteriore e notevole
vantaggio della presente invenzione, deriva dal
20 fatto che la re-azione di ciclizzazione con
tiourea, portando alla forma-zione di HCl, trova
nella benzatina una base capace di sottrarlo alla
soluzione come cloridrato insolubile nelle
condizioni di reazione. In tal modo, viene ottenuta
25 una soluzione contenente solo la cefalosporina in



forma acida ed in condizioni di purezza tali che è estremamente age-vole ottenere la sua cristallizzazione sotto forma di sale sodico, mediante aggiunta di un sale sodico tipo sodio
5 acetato o sodio 2-etil-esanoato.

Naturalmente, questa successione di operazioni sarà illustrata più chiaramente dagli esempi non limitativi che seguono.

Tuttavia, è ovvio che lo stesso schema
10 operativo può essere applicato per la produzione di cefalosporine diverse dal ceftiofur, cefotaxime, ceftriaxome, aventi nuclei diversi dai tre citati specificatamente qui sopra ma aventi la stessa catena laterale 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-
15 metossiiminoacetica in posizione 7.



ESEMPIO N. 1

PREPARAZIONE DI CEFTRIAXONE SALE DISODICO

Vengono preparate due soluzioni separate.

SOLUZIONE A

20 In un pallone da un litro anidro, sotto flusso di azoto e in assenza di luce diretta si caricano 15,57 g di 7-ACT (PM 371.39 - 0.042 mol) e 155 ml di cloruro di metilene. Si raffredda a +10°C e si caricano 34,11 g di N,O-bistrimetilsililacetamide
25 con leggera esotermia. Si agita a +20 /+22°C e dopo



45 minuti si ottiene soluzione completa. Si raffredda a -40°C .

SOLUZIONE B

In un pallone da un litro anidro sotto flusso di
5 azoto si caricano a $+25^{\circ}\text{C}$ 80 ml di acetato di etile,
4.69 ml di N,N-dimetilformamide (PM 73.09, $d=0.95$). Si aggiungono 5.58 ml di ossicloruro di
fosforo (PM 153.33, $d=1.675$, 9.34 g) lasciando salire la temperatura a 36°C (se tale temperatura non
10 viene raggiunta in 20-25 minuti, è necessario scaldare). Si raffredda a 0°C e poi si aggiungono 9,94
g di acido 4-cloro-3-ossobutano-2-metossiiminobutirrico, comunemente chiamato COMBA (PM 179.56). Si mantiene
in agitazione a $+5^{\circ}\text{C}$ per 1 ora. Si gocciola la
15 soluzione B nella soluzione A in 15-20 minuti
tenendo la temperatura a $-35^{\circ}/-40^{\circ}\text{C}$ e lavando il
pallone con etile acetato 15 ml. Si agita per 10
minuti a $-35^{\circ}/-40^{\circ}\text{C}$ e la reazione si completa. Si
versa la miscela di reazione in una miscela di 50
20 ml di acqua, 320 ml di isopropanolo e 270 ml di una
soluzione acquosa satura di sodio bicarbonato pre-
raffreddata a $0^{\circ}/-5^{\circ}\text{C}$ senza superare $+5^{\circ}\text{C}$. Si agita
2 ore a $0^{\circ}/+5^{\circ}\text{C}$ mantenendo il pH a 2.5 (consumando
circa 27 ml di acido cloridrico al 17%), si con-
25 trolla il pH per circa 90 minuti ed eventualmente



si corregge con sodio bicarbonato solido. Si separano le fasi e si conserva la fase acquosa sottostante. La fase organica ricca è lavata con acqua 25 ml, poi con soluzione di NaCl 22 g in acqua 80
5 ml. Ogni volta si conservano le fasi acquose che sono riunite e riestratte con cloruro di metilene 40 ml. Si riuniscono le fasi organiche e si scarta la fase acquosa esausta. Si decolora con 1.5 g di carbone agitando per 15 minuti, si filtra e si lava
10 il filtro con 30 ml di cloruro di metilene. Alla fase organica decolorata si aggiungono a 0°/+5°C 150 ml acqua e quindi, mantenendo a 0°/+5°C, una soluzione preraffreddata a 0°/+5°C, di 11,21 g di sodio acetato anidro in 100 ml acqua. Si separano
15 le fasi in 30 minuti lasciando salire la temperatura a +20°C circa. La fase organica povera viene riestrata con 100 ml di acqua favorendo la separazione con 50 ml di cloruro di metilene. Si riuniscono le fasi acquose e si decolorano a +20°C
20 per 30 minuti con 1,5 g carbone, 0,150 g di EDTA e 0,200 g di celite. Si filtra e si lava il filtro con 100 ml di acqua.

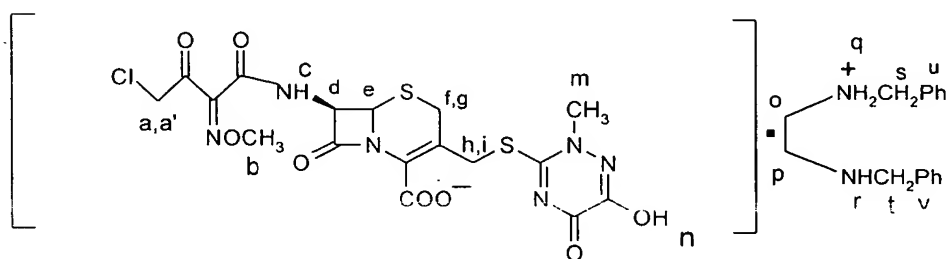
Una soluzione di benzatina diacetato 15,14 g in acqua demineralizzata 160 ml viene aggiunta in 15
25 minuti a 15°/20°C alla soluzione decolorata. Si



agita per 30 minuti a 15°/20°C, si raffredda a 0°/
+5°C e si agita per un'ora. Si filtra e si lava per
3 volte con 50 ml di acqua. Si strizza bene sotto
flusso di azoto e si ottengono 28.52 g di sale di
5 benzatina del prodotto di condensazione tra 7-ACT e
COMBA. Un campione viene essiccato per l'analisi.

Il campione di sale di benzatina essiccato ha la
formula generale (V) e più in particolare ha la
formula

10



che fornisce i seguenti spettri:

15 $^1\text{H-NMR}$ in DMSO-d_6 300 MHz: $\text{Hc} = 9.36$ ppm 1H; Hu-Hv
= 7.30-7.42 ppm 10H; $\text{Hd} = 5.65$ ppm 1H; $\text{He} = 5.03$
ppm 1H; $\text{Ha-Ha}' = 4.84$ ppm 3H; $\text{Hb} = 4.03$ ppm 3H;
 $\text{Hq-Hr} = 3.91$ ppm 3H; $\text{Hh-Hi} = 4.35-4.12$ ppm 2H;
 $\text{Hm} = 3.50$ ppm 3H; $\text{Hf-Hg} = 3.62-3.39$ ppm 2H; $\text{Hs-Ht} =$
20 3.53 ppm 4H; $\text{Ho-Hp} = 2.89$ ppm 4H.

FT-IR (cm^{-1}): 1775.1-1715.7-1666.6-1594.1

Si sospende il sale di benzatina ottenuto in 200 ml
di acqua, a 20°/25°C si aggiungono 142 g di resina



5 solfonica Resindion UBK 530 in forma sodica e 6.38
g di tiourea. Si agita 4 ore a 20°/25°C, si filtra
e si lava 8 volte con 50 ml di acqua per volta e
poi si decolora per 20 minuti a 15°/20°C con 1,5 g
di carbone, 0,150 g di EDTA e 0.200 g di celite. Si
filtra il carbone e si lava il filtro 4 volte con
50 ml di acqua. Si corregge il pH a 4,2 circa, fino
a inizio di precipitazione, a 15°/20°C, con 7 ml
acido cloridrico al 17%. Si agita per 30 minuti, si
10 porta a pH 3 in 40 minuti con circa 13 ml di acido
cloridrico al 17% a 15°/20°C.
Si filtra, si lava 2 volte con 50 ml di acqua, si
strizza bene e si ottengono 45 g di ceftriaxone
acido grezzo (K.F.=circa 60%).
15 In un pallone si carica acetone 79,5 ml, acqua 20
ml, resina carbossilica RELITE CNS (attivata in
forma sodica) 80 g. Si raffredda a + 10°C e si ca-
ricano 45 g di ceftriaxone acido grezzo ottenuto
sopra, ben setacciato. Si agita per 4 ore a + 10°C
20 finchè il contenuto del ceftriaxone disciolto ri-
sulta costante. Si filtra, si lava la resina con
miscela di acqua 10 ml + acetone 8 ml e poi con
miscela di acqua 6 ml + acetone 19 ml, mantenendo
questi lavaggi separati dal filtrato iniziale ed a
25 + 10°C. Il filtrato iniziale viene tenuto in agi-





tazione con 1,33 g di carbone, 0,07 g di EDTA e 0,13 di celite, durante 45 minuti a + 10°C. Si filtra, si lava con la miscela dei due lavaggi tenuti separati dal filtrato iniziale e si diluisce la soluzione decolorata con 79,5 ml di acetone gocciolati in 10 minuti a + 10°C. Si aggiunge un innesco di ceftriaxone disodico e si agita per 90 minuti a + 10°C. Si gocciolano quindi 291,5 ml di acetone in 3 ore a + 10°C. Si filtra e si lava con porzioni di acetone 106 ml. Si strizza bene sotto azoto, si secca a temperatura ambiente fino a peso costante e si ottengono 15,5 g di ceftriaxone disodico.

15 **ESEMPIO N. 2**

PREPARAZIONE DI CEFOTAXIME SALE SODICO

Vengono anzitutto preparate due soluzioni separate.

SOLUZIONE A

20 In un pallone da un litro anidro, sotto flusso di azoto e in assenza di luce diretta si caricano 64 g di 7-ACA (PM 272.28 - 0.235 mol) e 400 ml di tetraidrofurano. Si agita 15 minuti fino ad omogeneizzazione e nel frattempo si raffredda a +15°C.

25 Si aggiungono velocemente mantenendo la temperatura a 20°/25°C, 191.34 g di N,O-bistrimetilsilil-acetamide (PM 203.43, d=0.832, 0.941 mol).



Si alza la temperatura a 20°/25°C e si agita per 15 min. a +20°/+25°C fino a soluzione. Si raffredda a -35°/-40°C.

SOLUZIONE B

- 5 In un pallone da un litro anidro, sotto flusso di azoto si caricano a +25°C 420 ml di acetato di etile, 26.04 ml di N,N-dimetilformamide (PM 73.09, d=0.95, 0.338 mol, 24.74 g). Si aggiungono 30.98 ml di ossicloruro di fosforo (PM 153.33, d=1.675, 51.9
- 10 g) lasciando salire la temperatura a 36°C (se tale temperatura non viene raggiunta in 20-25 minuti, è vnnecessario scaldare).

- Si raffredda a 0°C e, senza superare i +5°C, si aggiungono 55.24 g di acido 4-cloro-3-osso-2-metos-
- 15 siiminobutirrico, comunemente chiamato COMBA (PM 179.56 - 0.308 mol). Si agita 1 ora a +5°C.

- Si gocciola la soluzione B nella soluzione A in 15-20 minuti mantenendo la temperatura a -35°/-40°C.

- La reazione termina in 45 minuti circa a -35°/-
- 20 40°C. A fine reazione si versano 600 ml di acqua a 0°C portando il pH a 7/7.5 con trietilammina e mantenendo la temperatura a 0°/+5°C.

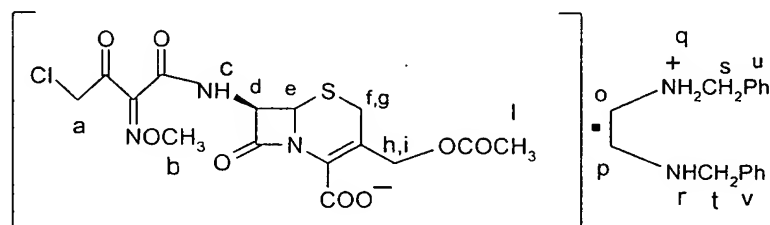
Si estrae di nuovo la fase organica con 450 ml di acqua mantenendo il pH a 7/7.5 a 0°/+5°C.



Si riuniscono le fasi acquose e si aggiunge in 60 minuti gocciolando una soluzione di 85.05 g di benzatina diacetato in 800 ml d'acqua, mantenendo la temperatura a 0°/+5°C. Si agita per 1 ora a 0°/+5°C, si filtra e si lava 2 volte con 250 ml di acqua. Si strizza bene e si ottengono 152 g di prodotto di condensazione fra 7-ACA e COMBA, umido, come sale di benzatina.

Un campione viene essiccato per l'analisi.

- 10 Il campione di sale di benzatina essiccato ha la formula generale (V) e più in particolare ha la formula



che fornisce i seguenti spettri:

- 15 ¹HNMR in DMSO-d₆ 300 MHz: H_c = 9.42 ppm 1H; H_u-H_v = 7.36-7.46 ppm 10H; H_d = 5.73 ppm 1H; H_e = 5.03 ppm 1H; H_q-H_r = 4.85 ppm 3H; H_b = 3.95 ppm 3H; H_h-H_i = 4.11-4.03 ppm 2H;
- 20 H_f-H_g = 3.55-3.36 ppm 2H; H_s-H_t = 3.99 ppm 4H; H_o-H_p = 3.05 ppm 4H; H_a = 2.03 ppm 2H.

FT-IR (cm⁻¹): 1766.3-1719.5-1660.0-1555.8



Si sospende il prodotto umido ottenuto in una miscela di 320 ml di tetraidrofurano e 80 ml d'acqua, si raffredda a 0°/-5°C e si aggiungono 22 ml di trietilammina fino a pH 7.5. Si aggiungono 24,84 g di tiourea e si lascia reagire per 4 ore a +20°/+25°C fino a completa conversione del prodotto di condensazione sopracitato a cefotaxime.

A fine reazione si aggiungono 1.6 g di sodio idrosolfito, 0.4 g EDTA, 0.8 g celite, 4 g carbone, si agita per 20 minuti e si filtra lavando con 80 ml di tetraidrofurano. Si evapora il tetraidrofurano a pressione ridotta fino ad olio. Si gocciolano 300 ml di acqua nell'olio ottenuto, sotto agitazione.

Nella sospensione ottenuta si gocciolano 233.6 g di acido formico al 99%, a +15°/+20°C, in 5-10 minuti.

Si raffredda a 0°/+5°C e si agita per 3 ore, si filtra e si lava con 96 ml di acqua preraffreddata a 0°/+5°C. Si sospende il prodotto in 384 ml di etanolo a 45°/50°C e si agita per 1 ora. Si filtra a caldo e si lava con 192 ml di acetato di etile.

Dopo essiccamento, si ottengono 36 g di cefotaxime etanol solvato con titolo 85%, che funge da intermedio.

In un pallone sotto flusso d'azoto si caricano 227,5 ml di metanolo, 28,2 ml di acqua e 32,8 g di





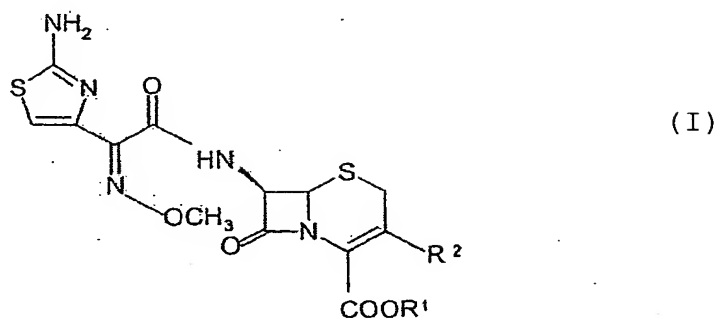
sodio 2-etilesanoato. Si agita a temperatura ambiente ottenendo soluzione completa. Si raffredda a $0^{\circ}/+5^{\circ}\text{C}$, si carica l'intermedio cefotaxime acido etanol solvato (87,5 g) e si ottiene soluzione
5 completa a $0^{\circ}/+5^{\circ}\text{C}$. Si mantiene la temperatura e si aggiunge etile acetato 350 ml durante 1 ora. Si aggiunge un innesco di cefotaxime sale sodico e si agita a $0^{\circ}/+5^{\circ}\text{C}$ per 1 ora. Durante 40 minuti si aggiunge ancora etile acetato 263 ml, poi ancora
10 etile acetato 875 ml durante 1 ora a $0^{\circ}/5^{\circ}\text{C}$. Si agita per 30 minuti alla stessa temperatura, si filtra e si lava con etile acetato 88 ml. Si secca a 30°C sotto pressione ridotta. Resa: 80,5 g di cefotaxime sale sodico.



RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la preparazione di una cefalosporina di formula (I)

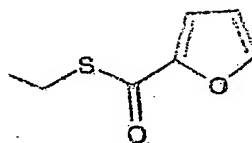
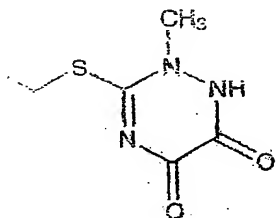
5



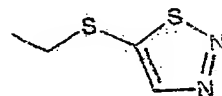
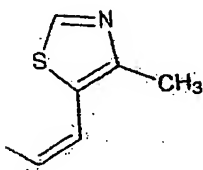
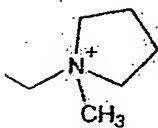
10

in cui R^1 è H o Na ed R^2 è scelto dal gruppo costituito da H, CH_3 , CH_2OCH_3 , CH_2OCOCH_3 , $CH=CH_2$,

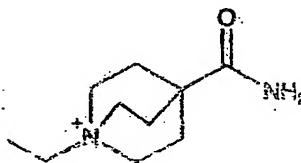
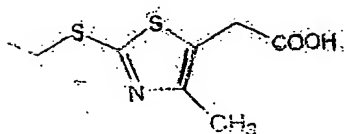
15

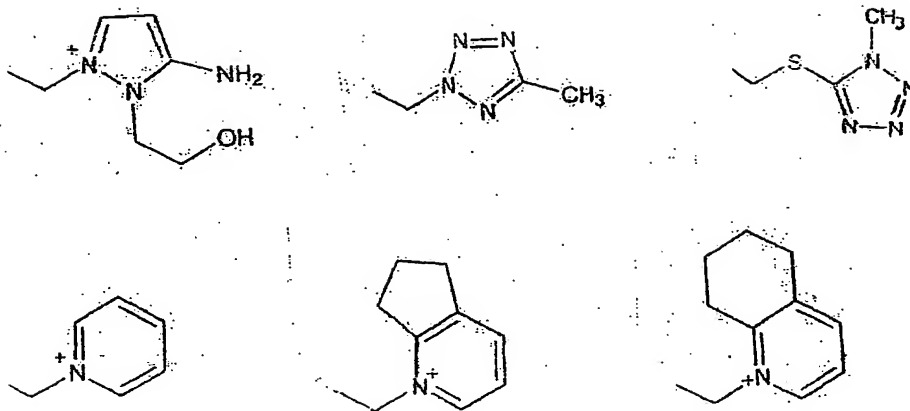


20



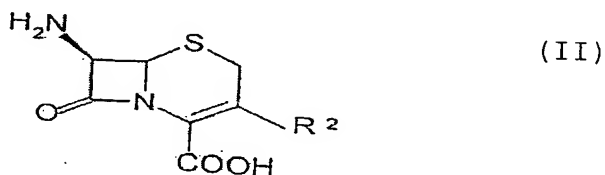
25





5

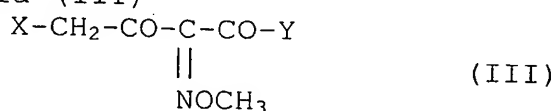
secondo il quale un composto di formula (II)



10

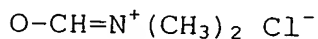
in cui R^2 ha i significati sopraindicati viene
 sililato al carbossile per dare il corrispondente
 trialkilsilil-estere che viene fatto reagire con

15 un composto di formula (III)

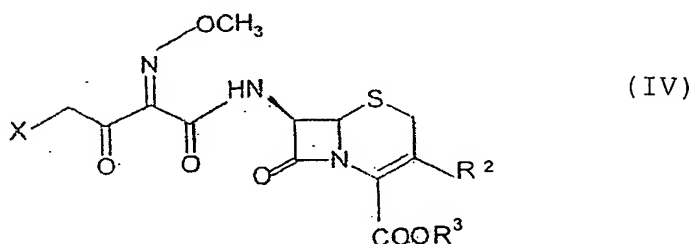


in cui X è Cl o Br ed Y è Cl, o

20



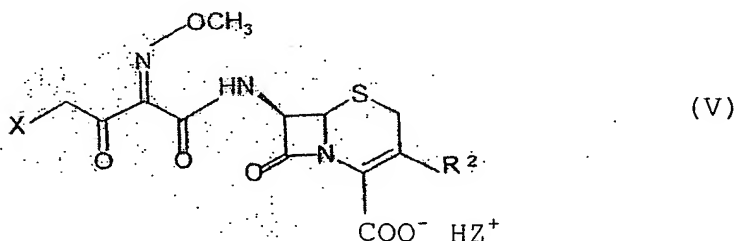
per dare una cefalosporina di formula (IV)



25



in cui X ed R^2 hanno i significati sopraindicati, e
 R^3 è trialkilsilile, che viene idrolizzata a pH
 7:7,5 e quindi trattata in soluzione parzialmente
 acquosa con benzatina o un suo sale, ottenendo così
 5 la cristallizzazione di una cefalosporina di
 formula (V)



10

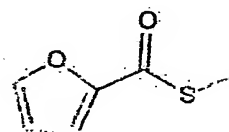
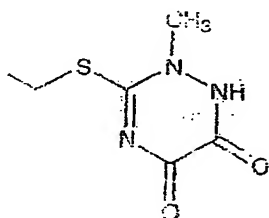
ove Z è benzatina, in cui il carbossile
 salificato dalla benzatina, tale sale venendo
 filtrato, lavato con acqua e fatto reagire in
 15 solvente parzialmente acquoso con tiourea, che
 porta alla formazione della catena 2-(2-
 aminotiazol-4-il)-2-metossiiminoacetica e
 contemporaneamente alla precipitazione della
 benzatina cloridrato, che viene filtrata e rimossa
 20 lasciando una soluzione molto pura di composto di
 formula generale (I) in cui R^2 ha i significati
 sopraindicati ed R^1 è H, da tale soluzione venendo
 cristallizzato il composto di formula (I) sotto
 forma di sale sodico, di sale di un acido



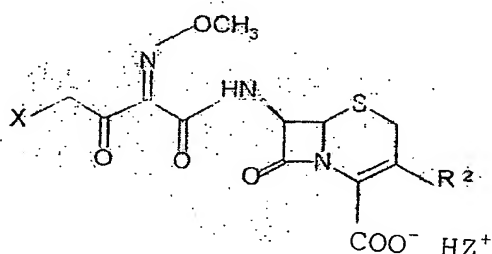


inorganico farmaceuticamente accettabile o di sale interno.

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui viene ottenuto un prodotto di formula (I) in cui R^1 è H o Na ed R^2 è scelto dal gruppo costituito da H, CH_3 , CH_2CH_3 , CH_2OCOCH_3 , $CH=CH_2$,



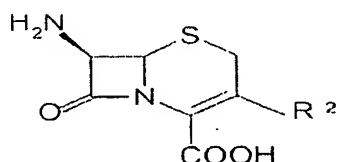
3. Sale di benzatina di una cefalosporina di formula (V)



(V)

ove Z, X e R^2 sono come specificati nella rivendicazione 1.

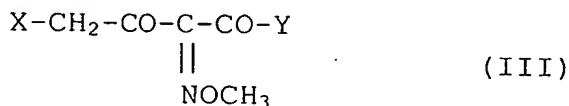
4. Procedimento per la preparazione del sale di benzatina di una cefalosporina di formula (V), secondo il quale un composto di formula (II)



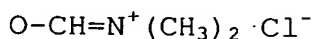
(II)



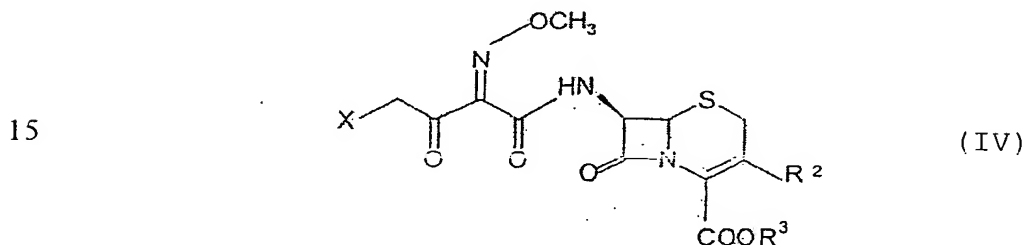
in cui R^2 ha i significati sopraindicati, viene
 sililato al carbossile per dare il corrispondente
 trialchilsilil-estere che viene fatto reagire con
 5 un composto di formula (III)



10 in cui X è Cl o Br ed Y è Cl, o



per dare una cefalosporina di formula (IV)



in cui X ed R^2 hanno i significati sopraindicati, e
 R^3 è trialchilsilile, che viene idrolizzata a pH
 20 7÷7,5 e quindi trattata in soluzione parzialmente
 acquosa con benzatina o un suo sale, ottenendo così
 la cristallizzazione di una cefalosporina di
 formula (V) in cui il carbossile è salificato dalla
 benzatina, tale sale venendo filtrato e lavato con
 25 acqua.

DR. ING. LUIGI FRIGNOLI
 N. 106 ALBO MANDATARI ABILITATI

Luigi Frignoli



THIS PAGE BLANK (USPTO)